

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/53797
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Dezember 1998 (03.12.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03201		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 22 405.9 28. Mai 1997 (28.05.97) DE		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IFAC INSTITUT FÜR ANGEWANDTE COLLOIDTECHNOLOGIE GMBH [DE/DE]; Buschstrasse 95, D-47166 Duisburg (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DAHMS, Gerd, H. [DE/DE]; Beerenbusch 11, D-42549 Velbert (DE).			
(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter, Bardehle, Theodor-Heuss-Anlage 12, D-68165 Mannheim (DE).			

(54) Title: ENCAPSULATION OF WATER INSOLUBLE ACTIVE SUBSTANCES WITH AN AMPHIPHILIC CHARACTER

(54) Bezeichnung: EINKAPSELN VON WASSERUNLÖSLICHEN WIRKSTOFFEN MIT AMPHIPHILEM CHARAKTER

(57) Abstract

The invention relates to encapsulated, water insoluble active substances with an amphiphilic character, a water content and at least one surfactant from the group of long-chain carboxylic acids with carboxylic acids containing hydroxyl groups or salts thereof and esters of long-chain carboxylic acids with polyalcohols. Such active substances can be used in the preparation of pharmaceutical, agrochemical or cosmetic formulations.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eingekapselte, wasserunlösliche Wirkstoffe mit amphiphilem Charakter mit einem Gehalt an Wasser und mindestens einem Tensid aus der Gruppe der Ester von langketten Carbonsäuren mit Hydroxylgruppen enthaltenden Carbonsäuren oder deren Salzen und der Ester von langketten Carbonsäuren mit Polyalkoholen. Solche Wirkstoffe können bei der Zubereitung von pharmazeutischen, agrochemischen oder kosmetischen Formulierungen Verwendung finden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Oesterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korca	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

**Einkapseln von wasserunlöslichen Wirkstoffen
mit amphiphilem Charakter**

10

Die Erfindung betrifft eingekapselte wasserunlösliche Wirkstoffe mit amphiphilem Charakter, insbesondere wasserunlösliche Vitamine, mit erhöhter Stabilität in wäßrigen Systemen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

15

In der Praxis der Medizin, Landwirtschaft, aber auch Kosmetik - heute häufig gemeinsam als "Life Sciences" bezeichnet - besteht eine große Nachfrage nach Wirkstoff-Formen (Formulierungen), die in wäßrigen oder wasserhaltigen Systemen stabil gelagert oder in solche stabil eingebracht werden können. Typische Hilfsmittel für solche Systeme, die z.B. als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen, sind Tenside (oberflächenaktive Verbindungen), die auf diesem Gebiet Dispergierhilfsmittel genannt werden. Als Dispergierhilfsmittel geeignete Verbindungen weisen im allgemeinen im Molekül einen hydrophilen und einen hydrophoben Bestandteil auf; Beispiele sind Reaktionsprodukte (Ester, Ether) aus langkettigen Carbonsäuren (z.B. C₈- bis C₂₀-Säuren) oder langkettigen Alkoholen einerseits mit Hydroxylgruppen aufweisenden oder bildenden Verbindungen wie Glycerin, Ethylenoxid, Propylenoxid, Milchsäure oder Weinsäure andererseits, die auch in oligomeren oder polymeren Formen eingesetzt werden können oder unter den gewählten Bedingungen entstehen.

Es hat sich dabei herausgestellt, daß bei den heutigen ökologischen, ökonomischen, insbesondere aber auch physiologischen (z.B. dermatologischen) Anforderungen es kaum Systeme und Kompositionen gibt, die generell für jeden Wirkstoff und jedes Anwendungsgebiet geeignet sind. In jüngster Zeit

5 hat sich auch ein Arbeitsgebiet entwickelt, das versucht, die oberflächenaktiven Eigenschaften der genannten Tenside gezielt dazu zu verwenden, wasserunlösliche Wirkstoffe einzukapseln und damit zusätzlich auch zu schützen.

10 In der US 2,650,895 werden Vitaminemulsionen beschrieben, in denen lipophile Vitamine (z.B. Vitamin A, B oder D) vorliegen, die durch Einbringen in ein wässriges System erzeugt werden, das eine eßbare Substanz (wie Dextrine oder Gelatine) enthält, und wonach diese Emulsion sprühgetrocknet wird, so daß feine Teilchen entstehen, die von der eßbaren Substanz eingekapselt sind. Allerdings benötigen dieses Vitamine einen lipophilen Träger, z.B. aus Öl, Lecithin, Alkohol und Diethanolamin.

15 Eine ähnlich komplexe Vorgehensweise mit Sprühgetrocknung wird auch in der JP-A 85/042317 (Derwent-Zitat 85-095332) beschrieben, wobei die umhüllende Substanz ein Protein (z.B. Soja) oder ein teilhydrolysiertes Protein ist und als umhüllte Substanz auch Vitamine genannt werden.

20 In der Veröffentlichung von J.W.Cook "Acyl Lactylates - Applications for a Multi-Functional Group of α -Hydroxy Acid Derivatives" in The Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide 1995 Annual (Acyl-Lactylate - Anwendungen für eine multifunktionelle Gruppe von α -Hydroxy-Carbonsäurederivaten) werden verschiedenste Anwendungen/Rezepturen für die Salze der Ester aus langkettigen Carbonsäuren (speziell C₈- bis C₁₈-Säuren) und 1 bis 3 Molen Milchsäure aufgeführt. Es werden Duschgele, Lotionen, Seifenstücke, Sonnenmilch, Badeöle und Haarfestiger genannt. Eine gezielte An-

wendung zur Verkapselung wasserunlöslicher Wirkstoffe wird aber nicht erwähnt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein System an eingekapselten, an 5 sich wasserunlöslichen Wirkstoffen mit amphiphilem Charakter zu entwickeln, das die Wirkstoffe nicht nur zusätzlich gegenüber Umwelteinflüssen (z.B. Oxidation, Verfärbung o.ä.) schützt, sondern auch ermöglicht, diese so eingekapselten Wirkstoffe stabil in wäßrige Zusammensetzungen einzubauen bzw. in diesen stabil zu lagern.

10

Die Lösung dieser Aufgabe sind eingekapselte, wasserunlösliche Wirkstoffe mit amphiphilem Charakter, insbesondere wasserunlösliche Vitamine, mit einem Gehalt an Wasser und mindestens einem Tensid aus der Gruppe der Ester von langkettigen Carbonsäuren mit Hydroxylgruppen enthaltenden 15 Carbonsäuren oder deren Salzen und der Ester von langkettigen Carbonsäuren mit Polyalkoholen.

Von den bevorzugt in den Wirkstoffen mit amphiphilem Charakter (nachfolgend nur noch "Wirkstoffe") enthaltenen Vitaminen bzw. ausschließlich als 20 Wirkstoff vorliegenden bevorzugten Vitaminen aus der Gruppe Vitamin C - Ester, insbesondere Vitamin C-Palmitat, Retinol und Tocopherol ist bekannt, daß sie hydrophoben amphiphilen Charakter zeigen. Im übrigen ist unter dem Begriff wasserunlöslicher Wirkstoff bzw. wasserunlösliches Vitamin zu verstehen, daß nicht nur der Stoff selbst bereits wasserunlöslich sein muß, 25 sondern daß er auch an sich wasserlöslich sein kann (wie Vitamin C = Ascorbinsäure), aber durch spezielle Behandlung wasserunlöslich gemacht worden ist (wie Veresterung zu Vitamin C-Palmitat). Unter amphiphil soll dabei verstanden werden, daß die Wirkstoffmoleküle sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften aufweisen.

30

Zur chemischen Charakterisierung der bevorzugt eingesetzten Vitamine wird beispielhaft auf Römpf Chemie Lexikon, 9. Auflage, 1989-1992, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwörter Retinol, Tocopherole und Vitamine verwiesen.

5

Andere erfindungsgemäß einsetzbare Wirkstoffe sind Ceramide, d.h. lipophile Amide aus einem gesättigten und ungesättigten Aminodiolrest (Dihydrosphingosine und Sphingosine) und gesättigten Aminotriolrest (Phytosphingosine), langkettigen Fettsäureresten und langkettigen Alkylresten im Aminodiolteil
10 (siehe z.B. Stichwort "Ceramide" und "Cerebroside" in Römpf), aber auch Phytosteroole, d.h. Sterole aus Pflanzen oder Hefen mit Doppelbindungen im Molekül (siehe z.B. Stichwort "Phytosterine" in Römpf), oder Cholesterol (siehe z.B. Stichwort "Cholesterin" in Römpf).

15 Den erfindungsgemäß einsetzbaren Wirkstoffen ist gemeinsam, daß sie in nicht eingekapselter Form entweder in Formulierungen nicht stabil oder zumindest nicht über längere Zeiträume lagerfähig sind.

Bei der Untersuchung der erfindungsgemäß eingekapselten Wirkstoffe scheint
20 sich herauszustellen, daß angenommen werden kann, daß die Wirkstoffe in Membranen von liposomalen Bläschenstrukturen der Tenside eingebaut (eingekapselt) werden. Als liposomale Vesikel beeinhalten die Kapseln bzw. eingekapselten Wirkstoffe Wasser. Erfindungsgemäß handelt es sich um eine
25 "weiche" Verkapselung der Wirkstoffe. Die Kapsel besteht hierbei aus, vorzugsweise hochviskosen, Membranschichten, die sowohl die Tenside als auch die Wirkstoffe beinhalten.

Zwischen den einzelnen Membranschichten liegt Wasser in gebundener Form vor. Im Gegensatz zu den ähnlich aufgebauten Liposomen enthalten diese
30 Membrankapseln vorzugsweise keine Phospholipide. Während davon ausge-

gangen wird, daß Lecithin als Grundkörper für Liposome verwendet werden muß, zeigt die vorliegende Erfindung, daß bei den darin verwendeten Tensiden ganz auf Lecithin verzichtet werden kann. Die Form der Kapseln ist nach Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop auch nicht wie bei 5 Liposomen sphärisch, sondern stark ellipsoid ausgebildet.

Die Menge an eingekapseltem Wirkstoff hängt dabei sowohl von der Struktur des Wirkstoffes selbst, aber insbesondere von der Struktur des Tensides ab. Besonders gute Ergebnisse werden mit Tensiden erzielt, deren langkettige 10 Carbonsäurebausteine sich von C₈- bis C₁₂-Säuren (d.h. von Capryl- bis Laurinsäure), insbesondere von C₁₀-Säure (d.h. von Caprinsäure), ableiten; in diesen Tensiden ist der Hydroxylgruppen enthaltende Baustein bevorzugt ein Monomeres, Dimeres oder Trimeres der Milchsäure oder eines ihrer Salze oder einer vergleichbaren Hydroxycarbonsäure, insbesondere ein Dimeres der Milchsäure in Salzform (d.h. ein Lactylat), oder ein Oligomeres aus 15 2 bis 10 Molekülen Glycerin (Polyglycerin), wobei im Tensid auf ein Mol Polyglycerin insbesondere 2 bis 3 Mol Carbonsäure kommen.

Die Grenze zur Herstellung praxisgerechter, d.h. stabiler, eingekapselter 20 wasserunlöslicher Wirkstoffe liegt in möglichen Konkurrenz- oder Ausweichreaktionen der Verbindungskombination aus Wirkstoff und Tensid; häufig führen diese Reaktionen zu stabilen flüssigkristallinen (lamellaren) Strukturen oder zu netzwerkartigen Gelstrukturen. Um eine gute Umkapselung des Wirkstoffes zu erreichen, müssen beide Molekülarten - Wirkstoff und Tensid 25 - gemeinsam so angeordnet bleiben, daß sie z.B. Bläschen bilden können; diese gute Umkapselung ist sehr wichtig, um den Wirkstoff in der Praxisanwendung stabil (z.B. unversehrt) erhalten zu können.

Wenn die erfindungsgemäß eingekapselten Wirkstoffe, z.B. auf dem Anwendungsgebiet Kosmetik, in Detergentiensysteme eingearbeitet werden sollen, beispielsweise in wäßrige, Betain- oder Na-laurylethersulfat enthaltende Systeme, so kann ihre Stabilität in diesen Systemen durch Zusatz von 5 wasserlöslichen Polymeren wie Carboxyvinylpolymeren oder von Cyclo-dextrinderivaten noch verbessert werden. Eine ähnliche, stabilisierende Wirkung, die möglicherweise durch Reduzierung der Teilchengröße der eingekapselten Wirkstoffe erreicht wird, kann auch mit Lecithin-Zusätzen bewirkt werden.

10

Darüber hinaus ist es durch Variation in der Kettenlänge der Fettsäureanteile in der Tensidkomponente der eingekapselten Wirkstoffe möglich, den Schmelzpunkt der eingekapselten Wirkstoffe in wäßrigen Systemen zu variieren, z.B. zwischen 25 und 50°C. Dadurch kann bei der späteren Applikation, z.B. auf der Haut, eine verbesserte Penetration erreicht werden.

15

Im übrigen ist die Herstellung der eingekapselten Wirkstoffe einfacher als im Stand der Technik (z.B. solchen auf Lecithinbasis), da kein hoher Rührenergieaufwand mehr erforderlich ist, so daß oftmals auf aufwendige Homogenisatoren oder Hilfstoffzusätze (z.B. Alkohole) verzichtet werden kann. Die Bildung der eingekapselten Wirkstoffe erfolgt nahezu *in situ*, d.h. auch bei minimalem Rühraufwand, etwa durch Rühren von Hand mit einem Spatel, werden Partikel mit einer Größe im Nanometerbereich gebildet. Dabei können derart feine Kapseln erzeugt werden, daß das erhaltene Gemisch 20 nicht mehr wie bei der herkömmlichen Liposomherstellung emulsionsartig, sondern vollständig klar erscheint. Auch auf die Konservierung der eingekapselten Wirkstoffe kann häufig verzichtet werden, da beispielsweise Lactylate antimikrobielle Eigenschaften zeigen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung ist die Beladung der Membran mit amphiphilen Wirkstoffen weitaus effizienter und flexibler verglichen mit herkömmlichen membranartigen Systemen wie z.B. den Liposomen. So können insbesondere hoch schmelzende Wirkstoffe wie Ceramide, Vitamin C-
5 Palmitat oder Vitamin D₃, die als äußerst schwierig zu verkapsulieren gelten, auf einfache Weise in hohen Anteilen von vorzugsweise mehr als 30% in die Membran eingeschlossen werden.

Eine weitere Lösung der gestellten Aufgabe ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen eingekapselten, wasserunlöslichen Wirkstoffe, in
10 dem a) die Komponenten Wirkstoff und Tensid zu einer homogenen Flüssigkeit vermischt und b) dieses Gemisch mit Wasser versetzt und erneut homogen vermischt und auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Die vorstehend erwähnten stabilisierenden Zusätze können dem Wasser zugegeben werden.
15 Die erste Stufe a) wird im allgemeinen bei einer Temperatur von >50°C durchgeführt, die zweite bei <50°C. Besonders bevorzugt wird die erste Stufe a) bei einer Temperatur im Bereich von 55 bis 80°C durchgeführt. Auch die zweite Stufe b) kann bei dieser Temperatur durchgeführt werden.
20 Die bevorzugten Mengenrelationen liegen bei 0,1 bis 15, besonders bevorzugt 0,3 bis 12, insbesondere 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Wirkstoff auf 1 bis 5 Gew.-Teile Tensid und bei 0,1 bis 15 Gew.-Teilen Wirkstoff/Tensid-Gemisch auf 1 bis 5 Gew.-Teile Wasser.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung zusätzlich.

25

Beispiele

Um eine homogene Verteilung des Wirkstoffs zu erreichen, wird dieser gemeinsam mit dem Tensid auf 80°C unter Rühren erhitzt und bei 75 bis
30 80°C so lange vermischt, bis eine vollständig klare Lösung erzielt wird.

Nach dem Abkühlen auf 25°C wird das Gemisch auf etwa 40°C erhitzt und Wasser hinzugefügt und intensiv gerührt, bis das System vollständig homogenisiert ist. Anschließend wird das System mikroskopisch untersucht, um das Nicht-Vorhandensein von kristallinen Phasen auszuschließen. Die Versuche 5 werden in 50 ml Gefäßen durchgeführt.

Beispiel 1

Es wird ein Gemisch aus 90 Gew.-% Vitamin C-Monopalmitat und 10 Gew.-% Polyglycerin-10-trilaurat (®Decaglyn 3L der Nikko Chemicals 10 Co., Ltd, Japan) erzeugt.

Beispiel 2

Es wird ein Gemisch aus 70 Gew.-% Vitamin C-Monopalmitat und 30 Gew.-% Polyglycerin-10-trilaurat erzeugt.

15

Beispiel 3

30 Gew.-% des Gemisches aus Beispiel 1 oder 2 werden mit 70 Gew.-% demineralisiertem Wasser versetzt. Der erhaltene verkapselte Wirkstoff besteht mikroskopisch aus stabilen, stark elipsoiden liposomalen Bläschen, die 20 über 2 Monate lagerstabil sind.

Beispiel 4

Es wird nach Beispiel 1 verfahren, aber mit Polyglycerin-10-tricaprat (®Decaglyn 3D).

25

Beispiel 5

Es wird nach Beispiel 2 verfahren, aber ebenfalls mit ®Decaglyn 3D.

Beispiel 6

Es wird nach Beispiel 3 verfahren, aber mit den Gemischen aus Beispielen 4 und 5. Der erhaltene verkapselte Wirkstoff besteht ebenfalls aus stabilen Bläschen, die über 2 Monate lagerstabil sind.

5

Beispiel 7

Um auch Kombinationen verschiedener Wirkstoffe zu untersuchen, werden 10 Gew.-% Vitamin C-Dipalmitat und 80 Gew.-% [®]Decaglyn 3D unter Rühren auf 80°C erhitzt, gerührt, bis eine klare Lösung entsteht, und dann auf 10 50°C abgekühlt. In dieses erste Gemisch werden 10 Gew.-% Retinol homogen eingemischt. Das zweite Gemisch wird auf 25°C abgekühlt, und davon werden 20 Gew.-Teile mit 80 Gew.-Teilen demineralisiertem Wasser versetzt. Das Ergebnis sind stabile Bläschen.

15 **Beispiel 8**

Es wird nach Beispiel 7 verfahren, aber unter Verwendung von Tocopherol im zweiten Gemisch. Das Ergebnis sind stabile Bläschen.

Beispiel 9

20 Es wird nach Beispiel 7 verfahren, aber unter Verwendung von 5 Gew.-% Vitamin C Dipalmitat, 85 Gew.-% [®]Decaglyn 3D und je 5 Gew.-% Retinol und Tocopherol. Das Ergebnis sind stabile Bläschen.

Beispiel 10

25 Es wird nach Beispiel 1 und Beispiel 3 verfahren, aber unter Verwendung von dem Tensid [®]Paticonic 138C der R.I.T.A. Corporation, Woodstock II/USA, einem Natriumsalz des Lauroyllactylats. Das Ergebnis sind stabile Bläschen.

Beispiel 11

Ein Gemisch aus 30 Gew.-% Ceramid IIIB (von Cosmoferm, NL) wird mit 30 Gew.-% Natriumcaproyllactylat und 40 Gew.-% Polyglycerin-Dicaprat bei 90°C gemischt, bis eine homogen-klare Lösung erhalten wird. Zu dieser 5 Lösung wird demineralisiertes Wasser unter Rühren mit einem Spatel zugegeben. Dabei bilden sich spontan bei einem Wassergehalt von etwa 80 Gew.-% feinste Vesikel von einer Größe unterhalb 100 nm.

Beispiel 12

10 Ein Gemisch aus 25 Gew.-% Ceramid III (von Cosmoferm, NL) wird mit 75 Gew.-% Natriumlauroyllactylat bei 90°C gemischt, bis eine homogen klare Lösung erhalten wird. Zu dieser Lösung wird demineralisiertes Wasser unter Rühren mit einem Spatel zugegeben. Dabei bilden sich spontan bei einem Wassergehalt von etwa 80 Gew.-% feinste Vesikel von einer Größe 15 unterhalb 100 nm.

Mit herkömmlicher Liposomtechnologie konnten mit den in den Beispielen 11 und 12 angegebenen Mengen keine Verkapsulierungen mit Ceramiden hergestellt werden.

Patentansprüche

5

1. Eingekapselte, wasserunlösliche Wirkstoffe mit amphiphilem Charakter, mit einem Gehalt an Wasser und mindestens einem Tensid aus der Gruppe der Ester von langkettigen Carbonsäuren mit Hydroxylgruppen enthaltenden Carbonsäuren oder deren Salzen und der Ester von langkettigen Carbonsäuren mit Polyalkoholen.
- 10 2. Eingekapselte Wirkstoffe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die langkettigen Carbonsäuren C₈- bis C₂₀-Säuren sind.
- 15 3. Eingekapselte Wirkstoffe nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxylgruppen enthaltenden Carbonsäuren oder deren Salze sich von Milchsäure oder deren Di- oder Trimeren ableiten.
- 20 4. Eingekapselte Wirkstoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyalkohole sich von den Oligomeren des Glycerin ableiten.
- 25 5. Eingekapselte Wirkstoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mindestens ein Vitamin aus der Gruppe Vitamin C - Ester, Retinol und Tocopherol oder Ceramide enthält.
- 30 6. Eingekapselte Wirkstoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Gehalt an wasserlöslichen Polymeren, Cyclodextrinderivaten oder Lecithin aufweisen.

7. Eingekapselte Wirkstoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapseln aus Membranschichten aufgebaut sind, die sowohl das mindestens eine Tensid als auch den mindestens einen Wirkstoff enthalten, und elipsoid sein können.
5
8. Verfahren zur Herstellung eingekapselter, wasserunlöslicher Wirkstoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß a) die Komponenten Wirkstoff und Tensid zu einer homogenen Flüssigkeit vermischt und b) dieses Gemisch mit Wasser, gegebenenfalls mit einem Gehalt an wasserlöslichen Polymeren, Cyclodextrinderivaten oder Lecithin, versetzt und erneut homogen vermischt und auf Raumtemperatur abgekühlt wird.
10
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Vermischen in Schritt a) bei einer Temperatur im Bereich von 55 und 80°C erfolgt.
15
10. Verwendung der eingekapselten Wirkstoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 7 bei der Zubereitung von pharmazeutischen, agrochemischen oder kosmetischen Formulierungen.
20

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/50		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/53797 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Dezember 1998 (03.12.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03201		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmelddatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenrichts: 11. März 1999 (11.03.99)	
(30) Prioritätsdaten: 197 22 405.9 28. Mai 1997 (28.05.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): IFAC INSTITUT FÜR ANGEWANDTE COLLOIDTECHNOLOGIE GMBH [DE/DE]; Buschstrasse 95, D-47166 Duisburg (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): DAHMS, Gerd, H. [DE/DE]; Beerenbusch 11, D-42549 Velbert (DE).			
(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Theodor-Heuss-Anlage 12, D-68165 Mannheim (DE).			

(54) Title: ENCAPSULATION OF WATER INSOLUBLE ACTIVE SUBSTANCES WITH AN AMPHIPHILIC CHARACTER

(54) Bezeichnung: EINKAPSELN VON WASSERUNLÖSLICHEN WIRKSTOFFEN MIT AMPHIPHILEM CHARAKTER

(57) Abstract

The invention relates to encapsulated, water insoluble active substances with an amphiphilic character, a water content and at least one surfactant from the group of long-chain carboxylic acids with carboxylic acids containing hydroxyl groups or salts thereof and esters of long-chain carboxylic acids with polyalcohols. Such active substances can be used in the preparation of pharmaceutical, agrochemical or cosmetic formulations.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eingekapselte, wasserunlösliche Wirkstoffe mit amphiphilem Charakter mit einem Gehalt an Wasser und mindestens einem Tensid aus der Gruppe der Ester von langketten Carbonsäuren mit Hydroxylgruppen enthaltenden Carbonsäuren oder deren Salzen und der Ester von langketten Carbonsäuren mit Polyalkoholen. Solche Wirkstoffe können bei der Zubereitung von pharmazeutischen, agrochemischen oder kosmetischen Formulierungen Verwendung finden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/03201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 735 658 A (CAPSULIS) 27 December 1996 see claims 1,2,4,7-9 see page 4, line 21 - line 32 see page 5, line 12 - page 6, line 21 ----	1-4,6-10
X	DE 32 24 619 A (FREUND INDUSTRIAL CO.) 19 May 1983 see claims 1-4,12,16-18 see examples 17,2 ----	1,2,4-10 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 1998	24/11/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInt. Application No
PCT/EP 98/03201**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 20, 16 May 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 166907, TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN ET AL: "Pharmaceuticals containing fatty acid polyglycerol esters" XP002082143 see abstract & JP 58 013508 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN; FUROINTO SANGYO K. K.)</p> <p>-----</p>	1,2,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int	tional Application No
PCT/EP 98/03201	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2735658	A 27-12-1996	AU 6363196	A 22-01-1997	
		CA 2225797	A 09-01-1997	
		EP 0833573	A 08-04-1998	
		WO 9700623	A 09-01-1997	
DE 3224619	A 19-05-1983	JP 1788445	C 10-09-1993	
		JP 4074339	B 26-11-1992	
		JP 58013508	A 26-01-1983	
		JP 1470302	C 14-12-1988	
		JP 58077810	A 11-05-1983	
		JP 62030965	B 06-07-1987	
		CH 652307	A 15-11-1985	
		US 4751241	A 14-06-1988	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03201

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K9/50							
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK							
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K							
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen							
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)							
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th>Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td> FR 2 735 658 A (CAPSULIS) 27. Dezember 1996 siehe Ansprüche 1,2,4,7-9 siehe Seite 4, Zeile 21 - Zeile 32 siehe Seite 5, Zeile 12 - Seite 6, Zeile 21 --- DE 32 24 619 A (FREUND INDUSTRIAL CO.) 19. Mai 1983 siehe Ansprüche 1-4,12,16-18 siehe Beispiele 17,2 --- -/-- </td> <td>1-4,6-10 1,2,4-10</td> </tr> </tbody> </table>		Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	X	FR 2 735 658 A (CAPSULIS) 27. Dezember 1996 siehe Ansprüche 1,2,4,7-9 siehe Seite 4, Zeile 21 - Zeile 32 siehe Seite 5, Zeile 12 - Seite 6, Zeile 21 --- DE 32 24 619 A (FREUND INDUSTRIAL CO.) 19. Mai 1983 siehe Ansprüche 1-4,12,16-18 siehe Beispiele 17,2 --- -/--	1-4,6-10 1,2,4-10
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.					
X	FR 2 735 658 A (CAPSULIS) 27. Dezember 1996 siehe Ansprüche 1,2,4,7-9 siehe Seite 4, Zeile 21 - Zeile 32 siehe Seite 5, Zeile 12 - Seite 6, Zeile 21 --- DE 32 24 619 A (FREUND INDUSTRIAL CO.) 19. Mai 1983 siehe Ansprüche 1-4,12,16-18 siehe Beispiele 17,2 --- -/--	1-4,6-10 1,2,4-10					
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen							
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie							
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist							
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist							
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 26. Oktober 1998							
Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 24/11/1998							
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016							
Bevollmächtigter Bediensteter Ventura Amat, A							

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03201

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 20, 16. Mai 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 166907, TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN ET AL: "Pharmaceuticals containing fatty acid polyglycerol esters" XP002082143 siehe Zusammenfassung & JP 58 013508 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN; FUROINTO SANGYO K. K.) -----	1,2,4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03201

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 2735658	A 27-12-1996	AU	6363196 A	22-01-1997
		CA	2225797 A	09-01-1997
		EP	0833573 A	08-04-1998
		WO	9700623 A	09-01-1997
DE 3224619	A 19-05-1983	JP	1788445 C	10-09-1993
		JP	4074339 B	26-11-1992
		JP	58013508 A	26-01-1983
		JP	1470302 C	14-12-1988
		JP	58077810 A	11-05-1983
		JP	62030965 B	06-07-1987
		CH	652307 A	15-11-1985
		US	4751241 A	14-06-1988